

**RECEȚIONAT**

Agenția Națională pentru Cercetare  
și Dezvoltare \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2022

**AVIZAT**

Secția AȘM \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2022

**RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL 2022**  
**privind executarea proiectului bilateral**

21.80013.8007.2B

Extending the genetic landscape of drug-resistant epilepsy  
2022, 12 luni

**Prioritatea Strategică Maladiile netransmisibile – monitorizare epidemiologică, prevenție,  
diagnostic și tratament**

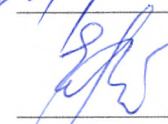
Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”

**CEBAN Emil**



Președintele Consiliului Științific

**GROPPA Stanislav**



Conducătorul proiectului

**GROPPA Stanislav**



**Chișinău 2022**

1. Scopul general al proiectului conform formularului de aplicare

Identificarea variantelor genice și a nivelurilor de expresie a ARNm legate de farmacorezistență în epilepsie pentru optimizarea abordărilor personalizate de diagnostic și tratament.

2. Obiectivele proiectului conform formularului de aplicare

1. Caracterizarea profilului genetic al pacienților cu epilepsie farmacorezistentă prin utilizarea secvențierii întregului exom (SÎE).
2. Identificarea variantelor genice ca potențiali biomarkeri a farmacorezistenței în epilepsie.
3. Comparația nivelurilor de expresie ale ARNm ale genelor identificate ca fiind semnificative în urma SÎE.
4. Identificarea microARN ca potențiali biomarkeri ai farmacorezistenței în epilepsie.
5. Relația pattern-elor clinice și electrofiziologice cu variantele genetice.
6. Incorporarea biomarkerilor genetici în algoritmul de diagnosticare a epilepsiei farmacorezistente.
7. Personalizarea paradigmelor de tratament în epilepsia farmacorezistentă bazată pe gene și microARN.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor proiectului

1. Identificarea pacienților cu epilepsie farmacorezistentă din registrul național în cadrul Centrului Național de Epileptologie.
2. Identificarea pacienților cu epilepsie farmacoresponsivă din registrul național în cadrul Centrului Național de Epileptologie.
3. Elaborarea fișei sintetice de evaluare a pacienților cu epilepsie farmacorezistentă și farmacoresponsivă.
4. Examinarea pacienților prin electroencefalografie (EEG), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), consultații specializate la psiholog/psihiatru.
5. Analiza traseelor EEG ale pacienților cu epilepsie farmacorezistentă și epilepsie farmacoresponsivă.
6. Analiza imaginilor prin imagistică prin IRM ale pacienților cu epilepsie farmacorezistentă și epilepsie farmacoresponsivă.
7. Estimarea semiologiei clinice ale pacienților cu epilepsie farmacorezistentă și epilepsie farmacoresponsivă.
8. Corelarea datelor clinice (semiologiei epileptice) cu cele electrofiziologice și neuroimagistice.
9. Colectarea probelor de sânge periferic și izolarea ADN și ARN.
10. Secvențierea întregului exom și analiza ARN (mARN, microARN).
11. Analiza bioinformatică a datelor obținute.
12. Relația fenotipurilor electro-clinice cu biomarkerii genetici.
13. Implementarea biomarkerilor genetici în mediu clinic.
14. Pregătirea și publicarea rezultatelor proiectului.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor proiectului

1. Au fost identificați pacienți cu epilepsie farmacorezistentă și pacienți cu epilepsie farmacoresponsivă conform criteriilor prestabilite.
2. A fost elaborată fișa sintetică de evaluare a pacientului.
3. Toți pacienții incluși au fost investigați prin EEG și IRM cerebrală.
4. A fost apreciată semiologia clinică a crizelor epileptice conform standardelor ILAE.
5. Au fost analizate traseele EEG, secvențele IRM și semiologia crizelor ale fiecărui pacient.
6. Au fost identificate modificările epileptiforme și non-epileptiforme la EEG.
7. Au fost analizate imaginile IRM și leziunile epileptogene excluse (IRM non-lezionale).
8. Au fost identificate patternurile corelative între semiologia clinică, modificările epileptiforme și neuromagistice.
9. Au fost extrase ADN din sângele periferic ale pacienților.
10. Au fost expediate probele în Centrul de Genomică GENKOK pentru secvențierea întregului exom și analiza ARN (mARN, microARN).
11. La moment se efectuează secvențierea întregului exom și analiza ARN (mARN, microARN) de către partenerul din Turcia.
12. La moment se efectuează analiza bioinformatică a datelor obținute de către partenerul din Turcia.

#### 5. Rezultatele obținute

În urma evaluării registrului național în cadrul Centrului Național de Epileptologie au fost identificați peste 150 pacienți cu epilepsie farmacorezistentă (EFR). În urma evaluării criteriilor de includere și excludere, 35 pacienți și rudele acestora au dat acordul pentru participare în acest proiect. În paralel, au fost identificați peste 300 pacienți cu epilepsie farmacoresponsivă, din care 25 pacienți și rudele acestora au prezentat acordul pentru a fi înrolați în studiu. Toți pacienții au fost selectați riguros în baza protocolului de cercetare elaborat în cadrul acestui proiect. Fiecare pacient din ambele loturi a fost consultat de medicul specialist epileptolog, colectate datele clinice și întocmite fișele individuale de evaluare ale pacientului. În paralel, fiecare pacient a fost consultat de către medicul psihiatru și psiholog. Fiecare pacient a fost supus înregistrării video-EEG și efectuării IRM cerebrale protocol Epilepsie. Fișa individuală elaborată pentru fiecare pacient cuprinde aspectele esențiale de evoluție ale epilepsiei și corespunde standardelor internaționale în realizarea studiilor clinico-genetice. Au fost incluși 20 (57%) femei și 15 (43%) bărbați cu vârsta medie de  $41 \pm 7$  ani în grupul epilepsiei farmacorezistente. Frecvența medie a crizelor în această grupă a constituit  $12 \pm 5$  crize/luna. În grupul epilepsiei farmacoresponsive au fost incluși 14 (56%) femei și 11 (44%) bărbați cu vârsta medie de  $42 \pm 6$  ani. Din 35 pacienți incluși cu epilepsie farmacorezistentă, 30 (85%) pacienți erau cu epilepsie focală și 5 (15%) pacienți cu epilepsie generalizată. În grupul pacienților cu epilepsie focală, 15 (50%) pacienți au prezentat crize motorii, 7 (23%) pacienți crize discognitive, 6 (20%) pacienți crize senzitive și 2 (6%) pacienți crize autonome. La 28 (93%) de pacienți crizele focale au evoluat în crize tonico-clonice bilaterale. În grupul pacienților cu epilepsie generalizată, 3 (60%) pacienți au prezentat crize mioclonice, 1 pacient (20%) crize de tip absență și 1 pacient (20%) crize tonico-clonice. În înregistrările EEG, pacienții cu epilepsie focală au manifestat diferite tipuri de descărcări epileptiforme: spike-uri la 15 (42%) pacienți, spike-undă lentă la 10 (29%) pacienți și undă

ascuțită-undă lentă la 10 (29%) pacienți. La pacienți cu epilepsie generalizată, video-EEG monitorizare a detectat descărcări epileptiforme generalizate de tip polispike-unda lentă la 3 (60%) pacienți și spike-unda lentă la 2 (40%) pacienți. Toți 35 (100%) pacienți nu au prezentat modificări structurale la IRM cerebrală, deci prezentau epilepsie non-lezională. În grupul epilepsiei farmacorezistente 32 (91%) pacienți administrau două medicamente antiepileptice și 5 (9%) pacienți trei medicamente antiepileptice. Toți pacienți (100%) din grupul epilepsiei farmacoresponsive administrau doar un medicament antiepileptic. Următorul obiectiv a fost identificarea patternelor clinico-electrofiziologice. Astfel, toți pacienții cu epilepsie focală au manifestat descărcări focale. Toți 5 (100%) pacienți cu crize generalizate au manifestat descărcări primar generalizate și 3 (60%) pacienți au manifestat concomitent și descărcări focale. La moment Centrul de Genomică GENKOK lucrează asupra secvențierii întregului exom și analizei ARN (mARN, microARN).

#### 6. Descrierea colaborării între organizația din RM și organizațiile partenere după caz (specificul și continuitatea colaborării)

Prezentul proiect dezvoltă și susține colaborarea între Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău, Republica Moldova și Centrul de Genomică și Celule stem (GENKOK), Kayseri, Turcia, pentru a facilita accesul la noi medii de cercetare, infrastructură, cunoștințe și expertiză în domeniul epilepsiei și genomicii. Acest proiect comun de cercetare include schimbul de rezultate științifice, informații și documentații care rezultă din cooperarea științifică și tehnologică bilaterală în domeniul epilepsiei farmacorezistente. În baza expertizei solide a centrelor de parteneriat, acest proiect de colaborare internațională vine să construiască o punte de experiență reciprocă în domeniul epilepsiei farmacorezistente și să dezvolte un cadru științific care să conecteze datele genetice cu fenotipul clinic al pacienților. Prin această lucrare bilaterală strânsă vor beneficia atât partea turcă cât și cea moldovă în ceea ce privește cercetarea academică, experiența clinică, potențialul științific și noutatea datelor. Aceasta va constitui o infrastructură esențială și excepțională, care va asigura toate condițiile necesare pentru pregătirea viitoarelor proiecte, inițiativelor de colaborare națională și internațională, cu managementul modern al pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, atât în Moldova, cât și în Turcia. Proiectul oferă colegilor din centrele colaboratoare rezultate importante ale investigațiilor genetice. Acest lucru va ajuta clinicienii să diagnosticheze și să trateze în mod personalizat pacienții, precum și să ofere consiliere pentru membrii familiei.

Având în vedere expertiza unică a fiecărui partener, acest proiect cu colaborare internațională vine să construiască o punte de experiență reciprocă în cadrul unui domeniu de cercetare EFR și să dezvolte un cadru științific care să conecteze datele genetice cu cele clinice și rezultatele investigațiilor. Prin această lucrare cooperantă strânsă vor beneficia atât părțile turcești cât și cele moldovenești în ceea ce privește cercetarea academică, experiența clinică, potențialul științific și noutatea datelor. Aceasta va constitui o infrastructură esențială și excepțională, care va asigura toate condițiile necesare pentru pregătirea viitoarelor proiecte, inițiativă de colaborare naționale și internaționale, cu îngrijire îmbunătățită pentru pacienții cu EFR, atât în Moldova, cât și în Turcia.

Dezvoltarea unei rețele de colaborare neurogenetică moldo-turcă unește clinicieni din centrele de neurologie și specialiști genetici și crează premise pentru o bază de date clinice cu acces



deschis, cu accent pe EFR. Acest lucru va fi posibil datorită expertizei existente în echipele de proiect în practica clinică, tehnici genomice, colaborări naționale și internaționale și facilităților de cercetare excepționale ale Turciei. Acest parteneriat internațional comun va asigura durabilitatea și fiabilitatea și va crește mult șansele de a avansa proiectul în viitor.

Cadrul de cercetare și lucru care rezultă din proiect este de așteptat să sporească semnificativ domeniul științific al biomarkerilor genetici din EFR și potențialul lor de a fi aplicat în practica clinică. Astfel, suntem convinși că această investiție în timp util într-un consorțiu colaborativ moldo-turc cu corelații aprofundate fenotip-genotip în EFR va oferi datele necesare pentru atragerea viitoare a companiilor și sprijin financiar pentru descoperirea și validarea de noi instrumente specifice de diagnostic bazat pe gene. Acest lucru va îmbunătăți considerabil îngrijirea pacienților prin redefinirea standardelor de îngrijire și optimizarea abordărilor de diagnostic și tratament ale EFR.

#### 7. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de publicații

##### în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

1. CIOLAC, D.; GONZALEZ-ESCAMILLA, G.; WINTER, Y.; MELZER, N.; LUESSI, F.; RADETZ, A.; GROPPA, S.A.; GROPPA, S. [Altered grey matter integrity and network vulnerability relate to epilepsy occurrence in patients with multiple sclerosis](#). *European Journal of Neurology*, 2022, 29(8), p. 2309-2320. (IF: 6,28). Doi: 10.1111/ene.15405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35582936/>

##### Teze ale conferințelor științifice

1. GASNAȘ, D.; CHELBAN, V.; GROPPA, S. A. [Familial epilepsy – clinical-epidemiological characteristics and next-generation sequencing in the Republic of Moldova’s population](#). In: 7th Congress of the Society of Neurologists of the Republic of Moldova. Vol.64, 16-18 septembrie 2021, Chișinău. Chișinău: Mold. Medical J., 2021, p. 26. ISSN: 1875-0666. <http://moldmedjournal.md/wp-content/uploads/2021/09/Congres-Neuro-2021-Spaltul-11.pdf>

2. GASNAȘ, D.; CHELBAN, V.; GROPPA, S. A. [The utility of whole exome sequencing for genetic diagnosis in familial epilepsy](#). In: International Congress of Geneticists and Breeders from the Republic of Moldova. Ediția 11, 15-16 iunie 2021, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al Universității de Stat din Moldova, 2021, p. 52. ISBN 978-9975-933-56-8. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/p%2052.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/p%2052.pdf)

3. GASNAȘ, D., CHELBAN V., GROPPA S. A. [Întelegerea caracteristicilor genetice ale familiilor multiplex cu epilepsie din Moldova folosind secvențierea întregului exom](#). In: Abstract Book al Conferinței științifice anuale a USMF Nicolae Testemițanu, cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, Chișinău, R. Moldova, 20-22 octombrie, 2021., p. 220. [https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumate\\_21\\_10.pdf](https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumate_21_10.pdf)

4. AFTENE, D.; DRAGAN, D.; CHIOSA, V.; MUNTEANU, C.; IUHTIMOVSKI, L.; GROPPA, S. [Electroencephalographic challenges in patients with epilepsy](#). In Abstracts of the 8<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology. Viena, Austria, 25-29 iunie, 2022, 29

(supl. 1), June 2022, p 890. ISSN 1468-1331 (202206)29:6+1.

[https://www.ean.org/fileadmin/user\\_upload/ean/congress-2022/EAN2022AbstractBook.pdf](https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/ean/congress-2022/EAN2022AbstractBook.pdf)

5. CHIOSA, V.; GROPPA, S. Dextralitatea pacientului și epilepsia. In *Abstracts of Congresului Internațional Pregătim viitorul promovînd excelența, Ediția XXXII-a*, 28 februarie-2 martie, 2022, Iași, Romania. (în tipar)

[https://www.univapollonia.ro/wp-content/uploads/2022/congres/brosura\\_congres\\_2022.pdf](https://www.univapollonia.ro/wp-content/uploads/2022/congres/brosura_congres_2022.pdf)

6. RACILA, R.; CIOLAC, D.; CONDREA, A.; GORINCIOI, N.; MANEA, D.; GROPPA, S. HP35: Takotsubo cardiomyopathy complicated with non-convulsive status epilepticus. In: *Clinical Neurophysiology*, vol. 135, March 2022, page e9. ISSN 1388-2457.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138824572100835X>

7. VASILIEVA, M.; GORINCIOI, N.; VATAMAN, A.; CHIOSA, V.; GROPPA, S. Drug-resistant temporal lobe epilepsy due to Hippocampal Sclerosis. Clinical Case. In *Abstract Book of the 9th Eilat International Educational Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy*. Ierusalim, Israel, 3-8 aprilie, 2022, p 282.

<https://www.ilae.org/congresses/9th-eilat-international-educational-course-pharmacological-treatment-of-epilepsy>

8. VATAMAN, A., CIOLAC D., CHIOSA, V., GROPPA, S. EEG de densitate înaltă dezvăluie originea în lobul frontal a descărcărilor generalizate interictale la pacienți cu crize mioclonice. In *Abstracts of Congresului Internațional Pregătim viitorul promovînd excelența, Ediția XXXII-a*, 28 februarie-2 martie, 2022, Iași, Romania. (în tipar)

[https://www.univapollonia.ro/wp-content/uploads/2022/congres/brosura\\_congres\\_2022.pdf](https://www.univapollonia.ro/wp-content/uploads/2022/congres/brosura_congres_2022.pdf)

9. CIOLAC, D.; GROPPA, S. A.; CHIOSA, V.; WINTER, Y.; VATAMAN, A.; GONZALEZ-ESCAMILLA, G.; MUTHURAMAN, M.; GROPPA, S. Increased vulnerability of brain networks in focal epilepsy is driven by local topology reorganization. In *Abstracts of the 14th European Epilepsy Congress. Epilepsia*. 9-13 iulie, 2022, 63(Suppl.2), p.208. ISSN 0013-9580. DOI:10.1111/epi.17388.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/epi.17388>

10. AFTENE, D.; CHIOSA, V. Metode de activare în electroencefalografie – între perspective și oportunități. In *Moldovan Journal of Health Science*, vol. 29(3), 2022. *Culegere de rezumate al Conferinței științifice anuale a USMF “Nicolae Testemițanu”, cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, 19-21 octombrie 2022, Chișinău, Republica Moldova, p. 269. ISSN 2345-1467

[https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/MJHS\\_29\\_3\\_2022\\_anexa\\_compressed.pdf](https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/MJHS_29_3_2022_anexa_compressed.pdf)

11. VATAMAN, A.; CIOLAC, D.; CHIOSA V. Alterările substanței cenușii ale creierului asociate cu crize mioclonice. In: *Moldovan Journal of Health Science*, vol. 29(3), 2022. *Culegere de rezumate al Conferinței științifice anuale a USMF “Nicolae Testemițanu”, cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, 19-21 octombrie 2022, Chișinău, Republica Moldova, p. 281. ISSN 2345-1467

[https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/MJHS\\_29\\_3\\_2022\\_anexa\\_compressed.pdf](https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/MJHS_29_3_2022_anexa_compressed.pdf)

8. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de prezentări (comunicări, postere, teze/rezumate/abstracte) la foruri științifice

1. GASNAȘ, D., asist. univ. În cadrul Bukovinian International Medical Congress BIMCO-2021.

- Clinical aspects of suspected genetic epilepsy in multiplex families from Republic of Moldova – preliminary results from the newly created National Epilepsy Registry, 6-9 aprilie, 2021, Chernivtsi, Ukraine (Eveniment online). Prezentare - oral.
2. GASNAȘ, D., asist. univ. În cadrul Congresului Internațional al Universității Apollonia "Pregătim viitorul promovând excelența", Ediția a XXXI-a. Universitatea Apollonia, Iași, România, 1-3 martie, 2021. Utilitatea secvențierii întregului exom pentru diagnosticul genetic al sindromului epileptic familial. Prezentare - oral.
3. GASNAȘ, D., asist. univ.; AFTENE, D.; GASNAȘ, A. dr. șt. med.; CIOLAC, D., dr. șt. med.; GROPPA, S, dr. hab. șt. med. În cadrul: Congresului Internațional al Universității Apollonia "Pregătim viitorul promovând excelența", Ediția a XXXI-a, Iași, România, 1-3 martie, 2021. Leziunile talamice unilaterale – imitatori ai epilepsiilor generalizate genetice sau descoperiri accidentale? (caz clinic). E-poster.
4. GASNAȘ, D, asis. univ. În cadrul: Conferinței Științifice cu participare internațională ONCOGENE "Teste de diagnostic utilizate în medicina personalizată. Aplicații clinice în diagnosticul molecular al bolilor genetice", Chișinău, Republica Moldova (Eveniment online), 25 martie, 2021. Testarea genetică și epigenetică în epilepsie - aplicabilitatea practică și științifică. Prezentare-oral.
5. GASNAȘ, D, asist. univ. În cadrul: ICGBRM 2021 - Al XI-lea Congres Internațional al Geneticienilor și Amelioratorilor din Republica Moldova (11th International Congress of Geneticists and Breeders of the Republic of Moldova), Chișinău, R. Moldova, June 15-16, 2021. The utility of whole exome sequencing for genetic diagnosis in familial epilepsy. Prezentare - oral.
6. GASNAȘ, D, asist. univ. În cadrul: Congresului național cu participare internațională al VII-lea al Neurologilor din Republica Moldova, Chișinău, R. Moldova, 16-18 septembrie, 2021. Familial epilepsy – clinical-epidemiological characteristics and next-generation sequencing in the Republic of Moldova's population. Prezentare - oral.
7. GASNAȘ, D., asist. univ.; CHELBAN, V., dr. șt. med.; GROPPA, S., dr. hab. șt. med. În cadrul: Congresul VII al Neurologilor din Republica Moldova, eveniment în format hibrid, 17-18 Septembrie, 2021. Familial epilepsy – clinical-epidemiological characteristics and next-generation sequencing in the Republic of Moldova's population. E-poster.
8. GASNAȘ, D., asist. univ.; CHELBAN, V., dr. hab. șt. med.; GROPPA, S., dr. hab. șt. med. În cadrul: Conferința științifică anuală Cercetare în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță. 20-22, Octombrie. Înțelegerea ca-racteristicilor genetice ale familiilor multiplex cu epilepsie din Moldova folosind secvențierea întregului exom. E-poster.
9. CHIOSA, V. Congresului Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, Ediția XXXII-a. Organizatori – Universitatea Apollonia, 28 februarie - 2 martie, 2022, Iași, România. Dextralitatea pacientului și epilepsia. Prezentare – oral.
10. VATAMAN, A. Congresului Internațional Pregătim viitorul promovând excelența, Ediția XXXII-a. Organizatori – Universitatea Apollonia, 28 februarie - 2 martie, 2022, Iași, România. EEG de densitate înaltă dezvăluie originea în lobul frontal a descărcărilor generalizate interictale la pacienți cu crize mioclonice. Prezentare – oral.
11. AFTENE, D. The 8<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology. Organizatori – EAN, 25-28 iunie, 2022, Viena, Austria. Electroencephalographic challenges in patients with epilepsy.

Prezentare – e-Poster.

12. CIOLAC, D. The 14<sup>th</sup> European Epilepsy Congress. Organizatori – ILAE, 9-13 iulie, 2022, Geneva, Elveția. Increased vulnerability of brain networks in focal epilepsy is driven by local topology reorganization. Prezentare – e-Poster.

13. AFTENE, D. The 9th International Residential Course on Drug Resistant Epilepsies. Organizatori – International League against Epilepsy – ILAE Europe, EpiCARE, Lega Italiana Contro l'Epilessia, 4-10 septembrie, 2022, Tagliacozzo, Italia. The dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNET) as a cause of pharmaco-resistant epilepsy. Case presentation. Prezentare – oral.

14. AFTENE, D. Conferința Științifică anuală a USMF “Nicolae Testemițanu”, cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Organizatori – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, 19-21 octombrie, 2022, Chișinău, Republica Moldova. Metode de activare în electroencefalografie – între perspective și oportunități. Prezentare – e-Poster moderat.

15. VATAMAN, A. Conferința Științifică anuală a USMF “Nicolae Testemițanu”, cu genericul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Organizatori – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, 19-21 octombrie, 2022, Chișinău, Republica Moldova. Alterările substanței cenușii ale creierului asociate cu crize mioclonice. Prezentare – e-Poster nemoderat.



## 9. Protecția rezultatelor obținute în formă de obiecte de proprietate intelectuală

### **Brevet de invenție**

GROPPA, S.A., CHIOSA, V., CIOLAC, D., AFTENE, D., GASNAȘ, D., VATAMAN, A., GORINCIOI, N. Implementarea fișei de evaluare a pacienților cu epilepsie supuși testării genetice. Certificat de inovator Nr. 5917 din 03 iunie 2022.

## 10. Materializarea rezultatelor obținute

## 11. Colaborări cu organizații de cercetare internaționale, proiecte de cercetare/activități comune cu parteneri externi

Prezentul proiect dezvoltă și susține colaborarea între Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău, Republica Moldova și Centrul de Genomică și Celule stem (GENKOK), Kayseri, Turcia, pentru a facilita accesul la noi medii de cercetare, infrastructură, cunoștințe și expertiză în domeniul epilepsiei și genomicii. Acest proiect comun de cercetare include schimbul de rezultate științifice, informații și documentații care rezultă din cooperarea științifică și tehnologică bilaterală în domeniul epilepsiei farmacorezistente. În baza expertizei solide a centrelor de parteneriat, acest proiect de colaborare internațională vine să construiască o punte de experiență reciprocă în domeniul epilepsiei farmacorezistente și să dezvolte un cadru științific care să conecteze datele genetice cu fenotipul clinic al pacienților. Prin această lucrare bilaterală strânsă vor beneficia atât partea turcă cât și cea moldovă în ceea ce privește cercetarea academică, experiența clinică, potențialul științific și noutatea datelor. Aceasta va constitui o infrastructură esențială și excepțională, care va asigura toate condițiile necesare pentru pregătirea viitoarelor proiecte, inițiativelor de colaborare națională și internațională, cu managementul modern al pacienților cu epilepsie farmacorezistentă, atât în Moldova, cât și în Turcia. Proiectul oferă colegilor din centrele colaboratoare rezultate importante ale investigațiilor genetice. Acest lucru va ajuta clinicienii să diagnosticheze și să trateze în mod personalizat pacienții, precum și să ofere consiliere pentru membrii familiei.

## 12. Dificultățile în realizarea proiectului

1. Întârziere în procurarea mijloacelor necesare pentru recoltarea și izolarea materialului genetic, prelucrarea preliminară și stocarea acestuia.
2. Dificultăți în expedierea probelor recoltate către partenerul din Turcia cu scopul analizei acestora.
3. Dificultăți de nivel organizatoric, legate de situația pandemică COVID-19, care la început de an 2022, a impus limite în recrutarea pacienților, evaluarea clinică și instrumentală, și ulterioarele vizite ale subiecților din studiu.
4. Diseminarea rezultatelor proiectului a fost afectată, cu dificultăți de participare la evenimente științifice și deplasări de cercetare.

## 13. Concluzii

Datele obținute demonstrează existența unor fenotipuri distincte clinico-electro-imagistice în rândul pacienților cu epilepsie farmacorezistentă. Identificarea markerilor genetici și epigenetici predictivi ai farmacorezistenței va servi pentru avansarea cunoștințelor în domeniul geneticii

epilepsiei și pentru o posibilă aplicare în mediul clinic. În baza rezultatelor obținute pe grupele de pacienți studiați, vor fi modificate strategiile de tratament farmacologic sau non-farmacologic. Detectarea precoce a pacienților cu risc de a dezvolta rezistență la medicamente în baza markerilor genetici îi va ghida pe clinicieni să ia decizii personalizate de diagnostic și tratament.

Obtained data demonstrate the existence of distinct clinical-electro-imaging phenotypes among patients with drug-resistant epilepsy. The identification of genetic and epigenetic markers predictive of pharmacoresistance will serve to advance the knowledge in the field of epilepsy genetics and for possible application in the clinical setting. Based on the results obtained on the studied patient groups, pharmacological or non-pharmacological treatment strategies will be modified. Early detection of patients at risk of developing drug resistance based on genetic markers will guide clinicians to make personalized diagnostic and treatment decisions.

Conducătorul de proiect

**GROPPA Stanislav**



Data: 03.11.2022

LS



## Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare

Cifrul proiectului: 21.80013.8007.2B

| Denumirea   | Cheltuieli, mii lei |              |   |                     |              |   |
|---|---------------------|--------------|---|---------------------|--------------|---|
|   | Cod                 |              |   | Anul de gestiune    |              |   |
|   | Eco (k6)            | Aprobat      |   | Buget Modificat +/- | Precizat     |   |
|   |                     | Buget        | Cofinanțare (venituri colectate interne), mii lei |                     | Buget        | Cofinanțare (venituri colectate interne), mii lei |
| Deplasări de serviciu peste hotare  | 222720              | 78.0         | 0.0   | - 35.9              | 42.1         | 0.0   |
| Servicii de cercetări științifice contractate                                 | 222930              | 319.7        | 0.0   | 0                   | 319.7        | 0.0   |
| Servicii poștale  | 222980              | 0            | 10.2  | +30.3               | 30.3         | 10.2  |
| Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri | 335110              | 2.3          | 68.3  | +5.6                | 7.9          | 68.3  |
| Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizite de birou               | 336110              | 0.0          | 1.5   | 0.0                 | 0.0          | 1.5   |
| <b>Total</b>  |                     | <b>400.0</b> | <b>80</b>   | <b>0.0</b>          | <b>400.0</b> | <b>80.0</b>                                       |

Rector

Emil Ceban



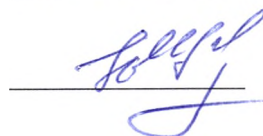
Economist -șef

Lupașco Svetlana



Conducătorul proiectului

Stanislav Groppa





## Componența echipei proiectului

Cifrul proiectului 21.80013.8007.2B

| Echipa proiectului conform contractului de finanțare pentru anul 2022 (la semnarea contractului) |   |                  |                      |   |                   |                    |
|--|---|------------------|----------------------|---|-------------------|--------------------|
| Nr   | Nume, prenume<br>(conform contractului de<br>finanțare) | Anul<br>nașterii | Titlul<br>științific | Norma de muncă<br>conform<br>contractului | Data<br>angajării | Data<br>eliberării |
| 1  | Acad. Groppa Stanislav                                  | 1956             | dr. hab.             | 0,5                                       | 03.01.2022        | -                  |
| 2  | Chiosa Vitalie  | 1973             | dr.                  | 0,5                                       | 03.01.2022        | -                  |
| 3  | Galea-Abdusa Daniela                                    | 1988             | dr.                  | 0,5                                       | 03.01.2022        | -                  |
| 4  | Arnaut Oleg   | 1980             | dr. hab.             | 0,5                                       | 03.01.2022        | -                  |
| 5  | Ciolac Dumitru  | 1987             | dr.                  | 0,5                                       | 03.01.2022        | -                  |
| 6  | Vataman Anatolie  | 1986             | -                    | 0,5                                       | 03.01.2022        | -                  |
| 7  | Cucusciuc Cristina                                      | 1994             | -                    | 0,25                                      | 03.01.2022        | -                  |
| 8  | Aftene Daniela  | 1988             | -                    | 0,25                                      | 03.01.2022        | -                  |
| 9  | Railean Ala   | 1969             | -                    | 0,25                                      | 03.01.2022        | -                  |

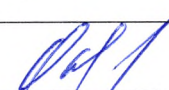
|   |    |
|---|----|
| Pondere tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare | 70 |
|---|----|

| Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2022 |               |               |                   |  |                |
|---|---------------|---------------|-------------------|--|----------------|
| Nr  | Nume, prenume | Anul nașterii | Titlul științific | Norma de<br>muncă<br>conform<br>contractului | Data angajării |
| 1   | -             | -             | -                 | -  | -              |

|  |    |
|--|----|
| Pondere tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării | 70 |
|--|----|

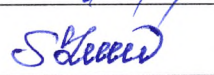
Rector

Emil Ceban

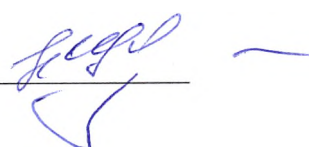


Economist -șef

Lupașco Svetlana



Conducătorul proiectului Stanislav Groppa








## EXTRAS DIN DECIZIE

**16.11.2022**

**nr. 10/6a**

Cu privire la aprobarea rapoartelor anuale de implementare a proiectelor din cadrul Programului de cooperare bilaterală cu Consiliul de Cercetare Științifică și Tehnologică din Turcia (TUBITAK), pentru anul 2022

În conformitate cu prevederile Ordinului Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare nr. 99 din 5 noiembrie 2020 cu privire la aprobarea Instrucțiunii privind raportarea anuală a implementării proiectelor din domeniile cercetării și inovării, precum și în rezultatul audierii publice a rapoartelor anuale de implementare a proiectelor, Consiliul științific

### A DECIS:

1. A lua act de informația prezentată.
2. A aproba raportul anual pentru anul 2022, de implementare a proiectului „*Extending the genetic landscape of drug-resistant epilepsy*”, cifrul 21.80013.8007.2B, din cadrul Programului de cooperare bilaterală cu Consiliul de Cercetare Științifică și Tehnologică din Turcia (TUBITAK), responsabil de proiect dl Groppa Stanislav, dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician al AȘM.
3. A prezenta raportul anual pentru anul 2022, de implementare a proiectului „*Extending the genetic landscape of drug-resistant epilepsy*”, cifrul 21.80013.8007.2B, din cadrul Programului de cooperare bilaterală cu Consiliul de Cercetare Științifică și Tehnologică din Turcia (TUBITAK), responsabil de proiect dl Groppa Stanislav, dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician al AȘM, Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare.

Secretar al Consiliului științific,  
dr. șt. med., conf. univ.

Diana Calaraș

